

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:575.113

Полигенный анализ наследственной предрасположенности к эссенциальной гипертензии

Я. Р. Тимашева^{1,2}, К. А. Герасимова², И. А. Туктарова¹,
В. В. Эрдман¹, Т. Р. Насибуллин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук, Уфа, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

Контактная информация:
Тимашева Янина Римовна,
ФГБНУ УФИЦ РАН,
пр. Октября, д. 71, г. Уфа,
Россия, 450054.
Тел.: 8 (347) 235-60-88.
E-mail: ianina_t@mail.ru

Статья поступила в редакцию
12.07.21 и принята к печати 11.03.22.

Резюме

Цель исследования состояла в изучении молекулярно-генетических основ предрасположенности к эссенциальной гипертензии (ЭГ) на основании полигенного анализа генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). **Материалы и методы.** Проводилось генотипирование 346 пациентов с ЭГ и 377 представителей контрольной группы, русских и татар по этнической принадлежности, по маркерам генов ренина *REN* (rs2368564, G83A, *MboI*), ангиотензиногена *AGT* (rs4762, T174M), рецептора ангиотензина II типа 1 *AGTR 1* (rs5186, A1166C), химазы 1 *CMA1* (rs1800875, G-1903A) и ангиотензинпревращающего фермента *ACE* (rs1799752, I/D). **Результаты.** Обнаружено, что вариант *ACE* rs1799752 значимо ассоциирован с риском ЭГ в группе татар ($P_{\text{Bonf}} = 0,003$) и в общей выборке без деления на этнические группы ($P_{\text{Bonf}} = 4,09 \times 10^{-5}$). Идентифицировано 12 сочетаний генотипов и/или аллелей полиморфных вариантов генов РААС, значимо ассоциированных с ЭГ в группе татар и 6 — в общей выборке. Наиболее высокий риск заболевания у мужчин-татар ассоциирован с сочетанием *REN* rs2368564*T + *AGTR 1* rs5186*C/A + *ACE* rs1799752*D ($OR = 16,64$, $P_{\text{Bonf}} = 0,001$), а в общей выборке исследования — с сочетанием генотипа *REN* rs2368564*T/C и аллеля *CMA1* rs1800875*G ($OR = 2,37$, $P_{\text{Bonf}} = 0,045$). **Заключение.** В результате проведенного исследования обнаружено, что у мужчин русской и татарской этнической принадлежности риск ЭГ значимо ассоциирован с инсерционно-делеционным полиморфизмом гена *ACE*, а результаты полигенного анализа свидетельствуют об ассоциации риска развития заболевания с сочетаниями генотипов и аллелей генов *REN* (rs2368564), *AGTR 1* (rs5186), *ACE* (rs1799752) и *CMA1* (rs1800875).

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая системы, генетический полиморфизм, полигенный анализ, генетические предикторы

Для цитирования: Тимашева Я. Р., Герасимова К. А., Туктарова И. А., Эрдман В. В., Насибуллин Т. Р. Полигенный анализ наследственной предрасположенности к эссенциальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2022; 28(1):33–45. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-33-45

Polygenic analysis of genetic susceptibility to essential hypertension

Y. R. Timasheva^{1,2}, K. A. Gerasimova², I. A. Tuktarova¹,
V. V. Erdman¹, T. R. Nasibullin¹

¹ Ufa Federal Research Center, Ufa, Russia

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author:

Yanina R. Timasheva,
Ufa Federal Research Center,
71 October avenue, Ufa,
450054 Russia.
Phone: 8 (347) 235-60-88.
E-mail: ianina_t@mail.ru

Received 12 July 2021;
accepted 11 March 2022.

Abstract

Objective. To investigate the molecular mechanism underlying genetic susceptibility to essential hypertension (EH) using polygenic analysis of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). **Design and methods.** Genotyping of renin (*REN*, rs2368564), angiotensinogen (*AGT*, rs4762), angiotensin II receptor type 1 (*AGTR1*, rs5186), chymase 1 (*CMA1*, rs1800875) and angiotensin-converting enzyme (*ACE*, rs1799752) polymorphic variants was performed in 346 patients with EH and 377 controls, Russians and Tatars by ethnic origin. **Results.** *ACE* rs1799752 polymorphism was significantly associated with EH risk in Tatars ($P_{\text{Bonf}} = 0,003$) and in the total study group ($P_{\text{Bonf}} = 4,09 \times 10^{-5}$). Polygenic approach identified 12 genotypes and/or alleles combinations of RAAS genes polymorphisms, significantly associated with EH in the Tatars, and 6 patterns associated with EH in the total study group. The highest risk of disease in Tatar men was associated with *REN* rs2368564*T + *AGTR1* rs5186*C/A + *ACE* rs1799752*D combination ($OR = 16,64$, $P_{\text{Bonf}} = 0,001$), in the total group — with *REN* rs2368564*T/C + *CMA1* rs1800875*G combination ($OR = 2,37$, $P_{\text{Bonf}} = 0,045$). **Conclusions.** Our findings indicate that EH risk in men of Russian and Tatar ethnicity is significantly associated with *ACE* rs1799752 polymorphism, and the results of polygenic analysis demonstrate an association of the disease risk with genotype/allele combinations of polymorphic variants in *REN* (rs2368564), *AGTR1* (rs5186), *ACE* (rs1799752), and *CMA1* (rs1800875) genes.

Key words: essential hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, genetic polymorphism, polygenic analysis, genetic predictors

For citation: Timasheva YR, Gerasimova KA, Tuktarova IA, Erdman VV, Nasibullin TR. Polygenic analysis of genetic susceptibility to essential hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022; 28(1):33–45. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-33-45

Введение

Эссенциальная гипертензия (ЭГ), или гипертоническая болезнь, представляет собой многофакторный, многогранный и чрезвычайно сложный комплекс взаимосвязанных гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений, одну из ключевых ролей в котором играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [1, 2]. Как и другие многофакторные состояния, ЭГ характеризуется неполной пенетрантностью, полигенным характером наследования, генетической

гетерогенностью и значительным вкладом факторов среды в проявление заболевания. Результаты близнецовых исследований показывают, что существует высокая конкордантность по уровню артериального давления (АД) и заболеваемости ЭГ среди монозиготных близнецов [3]. Наличие родственника первой степени родства с ЭГ повышает риск заболевания в 2–5 раз. Семейная история выявляется у 20–40 % больных. Индивидуальные различия в уровне АД примерно на 40 % (от 31 до 68 %, согласно данным различных исследований) связаны с влиянием на-

следственных факторов, которые могут включать эффекты отдельных генов, межгенные и ген-средовые взаимодействия [3]. Кроме того, средовые факторы могут отвечать за 30–50 % различий уровня АД, а культурные особенности (такие, как образ жизни и характер питания) могут объяснять дополнительные 10 % [3].

К настоящему времени в результате проведения полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) идентифицировано более 1400 однонуклеотидных вариантов, ассоциированных с ЭГ или уровнями систолического, диастолического, пульсового или среднего АД, и продемонстрировано, что в совокупности они определяют до 27 % наследуемости заболевания [4]. Полученные данные свидетельствуют в пользу гипотезы о многофакторной полигенной природе ЭГ [5]. В то же время исследования роли РААС в этиопатогенезе ЭГ в основном касаются индивидуальных генов, контролирующих отдельные биохимические звенья этого сложного процесса. Такой подход не позволяет судить о молекулярных механизмах заболевания. В связи с этим уделяется особое внимание поиску инструментов, позволяющих анализировать комплексные взаимодействия генетических детерминант, действующих в физиологических системах, ответственных за выполнение различных биологических функций, в частности, регуляцию АД.

Согласно концепции развития многофакторных заболеваний, предрасположенность к ЭГ возникает под действием множества вариантов неаллельных генов, которые могут обладать аддитивным эффектом, проявлять синергичное или антагонистическое взаимодействие, а также находиться под влиянием поведенческих и внешних факторов. Таким образом, сочетанное влияние полиморфных вариантов может оказаться качественно иным по сравнению с действием каждого из них по отдельности [6]. В связи с этим для углубленного понимания этиопатогенеза ЭГ необходим анализ сочетанных эффектов полиморфных локусов, а также их эпистатических взаимодействий, что может способствовать детализации сложных молекулярных механизмов, лежащих в основе развития заболевания.

Цель исследования — изучение молекулярно-генетических основ предрасположенности к ЭГ на основании полигенного анализа генов, кодирующих компоненты РААС.

Материалы и методы

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований с участием человека в качестве субъекта. Раз-

решение на проведение исследования было получено от этического комитета ИБГ УФИЦ РАН; все участники дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Группа исследования состояла из 346 пациентов с ЭГ и 377 представителей группы сравнения, русских и татар по этнической принадлежности. Учитывая различия в этиопатогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин, а также для повышения гомогенности выборки и увеличения статистической мощности исследования в группу исследования были отобраны только мужчины. В группу больных ЭГ вошли 346 человек (146 русских, 200 татар) с длительностью заболевания более года, в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст пациентов составил $48,92 \pm 8,8$ года, средний возраст на момент проявления заболевания — $42,24 \pm 8,27$ года). Диагноз ЭГ устанавливался на основании Российских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии четвертого пересмотра [7]. Обследование всех пациентов было проведено в Республиканском кардиологическом диспансере г. Уфы. Критериями исключения из исследования были: вторичная гипертензия, наличие сахарного диабета или других сопутствующих хронических заболеваний, отказ принять участие в исследовании. Клиническая характеристика группы пациентов с ЭГ представлена в таблице 1. В контрольную группу были отобраны 377 практически здоровых лиц (127 русских, 250 татар) без признаков сердечно-сосудистых или иных хронических заболеваний в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст составил $43,58 \pm 7,13$ года). Все участники исследования прошли анкетирование, включавшее вопросы об этнической принадлежности и месте рождения предков в трех поколениях, на основании чего устанавливалась принадлежность к той или иной этнической группе.

ДНК выделяли из цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование выполнялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. ПЦР проводилась на амплификаторе T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США). Дизайн праймеров осуществлялся с использованием программы DNASar 5.05 и базы данных dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>), синтез и контроль качества праймеров были выполнены научно-производственной компанией СИНТОЛ. Выбор генов для исследования производился на основании сведений о предполагаемой роли продукта гена в этиопатогенезе ЭГ; выявления ассоциации полиморфного локуса с ЭГ и/или другими сердечно-сосудистыми заболеваниями по данным молекулярно-генетических исследований;

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	Русские	Татары	Общая группа
N	146	200	346
Средний возраст, годы*	46,37 ± 10,45	48,98 ± 10,11	48,92 ± 8,8
Средний возраст манифестации заболевания, годы*	40,23 ± 8,52	42,36 ± 6,2	42,24 ± 8,27
Наличие отягощенного семейного анамнеза по АГ	50,63 %	37,93 %	43,98 %
Наличие отягощенного семейного анамнеза по ИБС	10,13 %	13,79 %	12,05 %
Курение	39,24 %	24,14 %	31,33 %
Индекс массы тела:			
до 25 кг/м ²	20,25 %	26,44 %	23,49 %
от 25 до 30 кг/м ²	51,90 %	52,87 %	52,41 %
от 30 кг/м ² и выше	27,85 %	20,69 %	24,10 %
Систолическое АД, мм рт. ст.*	142,47 ± 7,22	142,74 ± 7,34	142,56 ± 7,28
Диастолическое АД, мм рт. ст.*	91,19 ± 4,18	90,62 ± 4,45	90,32 ± 4,43
Наличие гипертрофии левого желудочка	43,04 %	49,43 %	46,38 %
Наличие диастолической дисфункции левого желудочка	49,37 %	52,87 %	51,20 %

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АД — артериальное давление; * — данные приведены в виде $M \pm SD$ (среднее значение ± стандартное отклонение).

данных о функциональной значимости локуса, наличии ассоциаций с уровнем экспрессии гена [2, 8–11]. Исследуемые гены, полиморфные локусы, их геномная локализация, последовательности праймеров, название эндонуклеаз рестрикции, номенклатура аллелей и размеры амплифицируемых фрагментов представлены в таблице 2. Для оценки качества генотипирования случайным образом отбирали 5 % исследуемых образцов ДНК и вновь подвергали ПЦР. Данные повторного анализа полностью совпадали с изначально полученными результатами.

Соответствие наблюдаемых в популяциях распределений частот генотипов теоретически ожидаемым согласно закону Харди–Вайнберга оценивали с использованием точного теста с помощью программы Arlequin 3.5 [12]. Доверительный интервал для частот генотипов и аллелей рассчитывали с помощью алгоритмов приведенных [13]. Сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей выполняли с помощью точного двухстороннего теста Фишера, реализованного в программе Statistica 6.0 (Statsoft, Tulsa, Oklahoma, USA), статистически значимыми считали различия при P менее 0,05. Для минимизации ошибок первого рода вводили поправку Бонферрони на множественность сравнений. Различия считались значимыми при $P_{\text{Bonf}} < 0,05$. Меру связи генотипа/аллеля с заболеванием оценивали по показателю отношения шансов (OR — odds ratio). Анализ ассоциаций сочетаний аллелей и/или генотипов с ЭГ проводился с помощью программы APSampler 3.6.0. Программа и ее описание представлены на сайте <http://apsampler.sourceforge.net/>,

основной алгоритм описан в статье А. В. Фаворова и соавторов [14].

Результаты

Результаты генотипирования по маркерам генов ренина *REN* (rs2368564, также известный как G83A или *MboI* полиморфизм по названию эндонуклеазы рестрикции, использовавшейся для его идентификации), ангиотензиногена *AGT* (rs4762, T174M), рецептора ангиотензина II типа 1 *AGTR1* (rs5186, A1166C), химазы 1 *CMA1* (rs1800875, —1903G/A) и ангиотензинпревращающего фермента *ACE* (rs1799752, I/D) в этнических группах татар и русских, а также в общей группе исследования представлены в таблице 3. Согласно полученным результатам, наблюдаемые распределения частот генотипов среди представителей группы контроля в этнических группах русских и татар, а также в общей группе исследования соответствуют теоретически ожидаемым согласно закону Харди–Вайнберга.

Обнаружено, что у татар повышенный риск ЭГ ассоциирован с генотипами *REN* rs2368564*C/T и *ACE* rs1799752*D/D, а также аллелями *CMA1* rs1800875*C и *ACE* rs1799752*D. Генотипы *REN* rs2368564*C/C и *ACE* rs1799752*I/I и аллели *CMA1* rs1800875*T и *ACE* rs1799752*I ассоциированы с пониженным риском ЭГ у мужчин-татар.

В группе русских выявлено повышение частоты гетерозиготного генотипа по полиморфизму гена ренина *REN* rs2368564 в группе пациентов с ЭГ по сравнению с группой контроля (табл. 3). Относительный риск по данному генотипу составил 1,87 (95 % CI: 1,11–03,16), что дает основание считать генотип

Таблица 2

ГЕНЫ, ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПРАЙМЕРОВ И НОМЕНКЛАТУРА АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ ДНК-ЛОКУСОВ

Ген	rsID / HGVS название *	Хромосомная локализация *	Праймеры, рестриктаза	Номенклатура аллелей, размер фрагментов (п.н.)
REN	rs2368564 / NC_000001.11: g.204155737C > T	1:204155737	F 5'-tgagggtgagtcggcccccct-3' R 5'-tgcccaaacatggccacacat-3' <i>MboI</i>	T 250 C 171 + 79
AGT	rs4762 / NC_000001.11: g.230710231G > A	1:230710231	F 5'-gatcgagggtctg-3' R 5'-cagggtgctgtctggctcgc-3' <i>NcoI</i>	G 303 A 197 + 106
AGTR1	rs5186 NC_000003.12: g.148742201A > C	3:148742201	F 5'-cctgcaccatgtttgagggtgagtgac-3' R 5'-aaaataacaggacaagaaggaggaggag-3' <i>DdeI</i>	A 352 C 238 + 114
CMA1	rs1800875 NC_000014.9: g.24510132C > T	14:24510132	F 5'-ggaaatgtgagcagatagtcagtc-3' R 5'-aatccggagctggagaactctgttc-3' <i>BstXI</i>	A 285 G 195 + 95
ACE	rs1799752 NC_000017.11: g.63488530ins	17:63488530	F 5'-ctggagaccatcccatcttct-3' R 5'-gatgtggccatcattctgcagat-3'	I 490 D 190

Примечание: HGVS (Human Genome Variation Society) — Общество изучения вариативности генома человека; * — данные приводятся в соответствии с Genome Reference Consortium Human build 38 (GRCh38.p13), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>

REN rs2368564*C/T предрасполагающим к развитию ЭГ у русских мужчин. Также было обнаружено, что генотип *ACE* rs1799752*I/I, наоборот, является протективным в отношении ЭГ в данной группе (табл. 3).

В общей группе исследования (без учета этнической принадлежности) с повышенным риском ЭГ были ассоциированы генотипы *REN* rs2368564*C/T и *AGT* rs4762*G/A, а также аллели *CMA1* rs1800875*C и *ACE* rs1799752*D (табл. 3). Сниженный риск заболевания был ассоциирован с генотипами *REN* rs2368564*C/C, *CMA1* rs1800875*T/T и *ACE* rs1799752*I/I и аллелями *CMA1* rs1800875*T и *ACE* rs1799752*I.

Следует отметить, что после введения поправки на множественность сравнений значимые ассоциации с ЭГ сохранялись лишь в отношении полиморфного варианта гена *ACE* rs1799752 в группе татар ($P_{Bonf} = 0,003$) и в общей выборке без деления на этнические группы ($P_{Bonf} = 4,09 \times 10^{-4}$).

При помощи алгоритма APSampler был проведен анализ межгенных взаимодействий с учетом этнической принадлежности, в результате чего в группе татар было идентифицировано 12 сочетаний генотипов и/или аллелей, значимо ассоциированных с ЭГ, из которых 7 являются предрасполагающими, а 5 — протективными в отношении развития заболевания (табл. 4). Наиболее часто в составе паттернов, ассоциированных с ЭГ в группе татар, были представлены аллели и генотипы полиморфного локуса rs5186 гена рецептора ангиотензина II первого типа (10 из 12 сочета-

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ИЗУЧАЕМЫХ ГЕНОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Генотип/ Алель	Татары			Русские			Общая группа						
	Контроль p 95 % CI	Больные p 95 % CI	P	OR 95 % CI	Контроль p 95 % CI	Больные p 95 % CI	P	OR 95 % CI	Контроль p 95 % CI	Больные p 95 % CI	P	OR 95 % CI	
REN rs2368564													
C/C	63,64 56,3–70,53	52,05 43,64–60,38	0,043	0,62 0,4–0,96	59,29 49,65–68,44	47,19 36,51–58,06	0,259	0,75 0,46–1,23	62 56,24–67,52	50,21 43,64–56,78	0,007	0,62 0,44–0,88	
C/T	28,88 22,5–35,94	42,47 34,33–50,91	0,011	1,82 1,15–2,87	28,32 20,24–37,57	44,94 34,38–55,86	0,02	1,87 1,11–3,16	28,67 23,62–34,14	43,4 36,97–50	0,001	1,91 1,33–2,74	
T/T	7,49 4,15–12,24	5,48 2,4–10,51	0,512	0,72 0,29–1,77	12,39 6,94–19,91	7,87 3,22–15,54	0,07	0,41 0,17–1,01	9,33 6,29–13,21	6,38 3,62–10,31	0,262	0,66 0,34–1,27	
C	78,07 73,53–82,17	73,29 67,82–78,27	0,17	0,77 0,54–1,1	73,45 67,19–79,09	69,66 62,34–76,32	1	0,99 0,67–1,47	76,33 72,72–79,68	71,91 67,62–75,94	0,105	0,79 0,6–1,04	
T	21,93 17,83–26,47	26,71 21,73–32,18	0,17	1,3 0,91–1,86	26,55 20,91–32,81	30,34 23,68–37,66	1	1,01 0,68–1,5	23,67 20,32–27,28	28,09 24,06–32,38	0,105	1,26 0,96–1,66	
P _{HWE} *	0,323				0,307				0,346				
AGT rs4762													
G/G	81,3 75,66–86,13	75 68,4–80,84	0,127	0,69 0,44–1,09	82,14 73,78–88,74	70 34,75–93,33	0,397	0,51 0,12–2,14	81,58 77,06–85,54	74,76 68,32–80,49	0,067	0,67 0,44–1,01	
G/A	18,7 13,87–24,34	25 19,16–31,6	0,127	1,45 0,91–2,3	15,18 9,1–23,19	30 6,67–65,25	0,356	3,26 0,75–14,19	17,54 13,66–22	25,24 19,51–31,68	0,039	1,59 1,05–2,41	
A/A	–	–	1	1,15 0,07–18,51	2,68 0,56–7,63	–	1	1,5 0,17–13,45	0,88 0,18–2,54	–	1	0,54 0,06–5,23	
G	90,65 87,62–93,15	87,5 83,85–90,58	0,153	0,72 0,47–1,11	89,73 84,99–93,38	85 62,11–96,79	0,721	0,78 0,21–2,84	90,35 87,89–92,46	87,38 83,82–90,4	0,134	0,74 0,5–1,09	
A	9,35 6,85–12,38	12,5 9,42–16,15	0,153	1,39 0,9–2,14	10,27 6,62–15,01	15 3,21–37,89	0,721	1,29 0,35–4,69	9,65 7,54–12,11	12,62 9,6–16,18	0,134	1,35 0,92–1,98	
P _{HWE} *	0,231				0,086				1				

Генотип/ Алель	Татары				Русские				Общая группа			
	Контроль p 95% CI	Больные p 95% CI	P	OR 95% CI	Контроль p 95% CI	Больные p 95% CI	P	OR 95% CI	Контроль p 95% CI	Больные p 95% CI	P	OR 95% CI
AGTR 1 rs5186												
A/A	73,09 67,13–78,5	64,08 55,61–71,96	0,067	0,66 0,42–1,03	57,48 48,4–66,2	60 43,33–75,14	0,855	1,11 0,54–2,29	67,82 62,84–72,52	63,19 55,74–70,2	0,294	0,81 0,56–1,17
A/C	24,1 18,92–29,9	33,8 26,09–42,21	0,046	1,61 1,02–2,53	37,8 29,35–46,83	32,5 18,57–49,13	0,578	0,79 0,37–1,68	28,72 24,2–33,59	33,52 26,7–40,88	0,28	1,25 0,85–1,83
C/C	2,81 1,14–5,71	2,11 0,44–6,05	0,753	0,75 0,19–2,95	4,72 1,75–10	7,5 1,57–20,39	0,448	1,64 0,39–6,88	3,46 1,85–5,84	3,3 1,22–7,04	1	0,95 0,36–2,54
A	85,14 81,71–88,15	80,99 75,93–85,38	0,133	0,74 0,5–1,09	76,38 70,67–81,46	76,25 65,42–85,05	1	0,99 0,55–1,79	82,18 79,25–84,85	79,95 75,46–83,94	0,367	0,86 0,63–1,18
C	14,86 11,85–18,29	19,01 14,62–24,07	0,133	1,35 0,92–1,99	23,62 18,54–29,33	23,75 14,95–34,58	1	1,01 0,56–1,82	17,82 15,15–20,75	20,05 16,06–24,54	0,367	1,16 0,84–1,59
P _{HWE} *	0,451				0,805				0,724			
CMAT rs1800875												
T/T	37,77 31,52–44,33	26,87 19,58–35,2	0,039	0,61 0,38–0,97	44,44 34,45–54,78	36,36 27,4–46,08	0,26	0,71 0,41–1,24	39,76 34,46–45,25	31,15 25,39–37,37	0,035	0,69 0,49–0,98
T/C	47,21 40,66–53,84	50 41,25–58,75	0,665	1,12 0,73–1,71	46,46 36,38–56,77	50,91 41,2–60,57	0,58	1,19 0,69–2,05	46,99 41,52–52,51	50,41 43,96–56,85	0,448	1,15 0,83–1,6
C/C	15,02 10,69–20,27	23,13 16,29–31,2	0,066	1,7 0,99–2,91	9,09 4,24–16,56	12,73 7,14–20,43	0,508	1,46 0,6–3,54	13,25 9,8–17,38	18,44 13,78–23,89	0,102	1,48 0,94–2,33
T	61,37 56,78–65,82	51,87 45,71–57,98	0,013	0,68 0,5–0,92	67,68 60,68–74,13	61,82 55,05–68,27	0,563	1,12 0,77–1,64	63,25 59,46–66,93	56,35 51,82–60,81	0,021	0,75 0,59–0,95
C	38,63 34,18–43,22	48,13 42,02–54,29	0,013	1,47 1,09–1,99	32,32 25,87–39,32	38,18 31,73–44,95	0,563	0,89 0,61–1,3	36,75 33,07–40,54	43,65 39,19–48,18	0,021	1,33 1,05–1,69
P _{HWE} *	1				0,65				0,906			

Генотип/ Алель	Татары				Русские				Общая группа						
	Контроль	Больные		P	OR 95% CI	Контроль	Больные		P	OR 95% CI	Контроль	Больные		P	OR 95% CI
		p 95% CI	p 95% CI				p 95% CI	p 95% CI							
ACE rs1799752															
I/I	26,5 20,96–32,64	9,2 4,05–17,32	0,001	0,27 0,12–0,59	31,76 22,08–42,76	12,66 6,24–22,05	0,005	0,31 0,14–0,69	27,9 23,05–33,17	10,84 6,55–16,6	9,93 x 10 ⁻⁶	0,31 0,18–0,54			
I/D	49,15 42,57–55,74	50,57 39,64–61,47	0,714	1,12 0,69–1,81	42,35 31,7–53,55	58,23 46,59–69,23	0,066	1,9 1,02–3,53	47,34 41,75–52,97	54,22 46,32–61,96	0,153	1,32 0,91–1,92			
D/D	24,36 19–30,38	40,23 29,85–51,29	0,009	2,06 1,23–3,44	25,88 16,99–36,52	29,11 19,43–40,42	0,756	1,18 0,59–2,34	24,76 20,13–29,88	34,94 27,71–42,71	0,02	1,63 1,08–2,45			
I	51,07 46,44–55,69	34,48 27,45–42,05	0,001	0,51 0,36–0,72	52,94 45,15–60,63	41,77 33,99–49,87	0,047	0,64 0,41–0,99	51,57 47,61–55,51	37,95 32,71–43,41	6,18 x 10 ⁻⁵	0,57 0,43–0,75			
D	48,93 44,31–53,56	65,52 57,95–72,55	0,001	1,95 1,37–2,77	47,06 39,37–54,85	58,23 50,13–66,01	0,047	1,57 1,01–2,43	48,43 44,49–52,39	62,05 56,59–67,29	6,18 x 10 ⁻⁵	1,74 1,33–2,28			
P _{HWE} *	0,794				0,193				0,367						

Примечание: p — частоты генотипов (аллелей); 95% CI (confidence interval) — 95%-й доверительный интервал; P — уровень значимости; OR (odds ratio) — отношение шансов; P_{HWE} — уровень значимости при проверке соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов в контрольной группе теоретически ожидаемому согласно закону Харди-Вайнберга. Жирным шрифтом выделены значимые ассоциации исследуемых полиморфных маркеров с эссенциальной гипертензией.

ний), следующим по частоте встречаемости являлся Alu-повтор в гене *ACE* (9 сочетаний), затем rs2368564 в гене ренина (7 сочетаний), rs1800875 в гене химазы 1 (5 сочетаний) и rs4762 в гене ангиотензиногена (3 сочетания). Наиболее высокий риск заболевания у мужчин-татар ассоциирован с сочетанием *REN* rs2368564*T + *AGTR1* rs5186*C/A + *ACE* rs1799752*D (OR = 16,64, P_{Bonf} = 0,001) (рис.).

Ассоциации сочетаний исследуемых полиморфных вариантов с ЭГ в группе русских не достигали уровня статистической значимости, а при проведении анализа в общей группе исследования было идентифицировано 6 паттернов, значимо ассоциированных с ЭГ (1 предрасполагающий к заболеванию, 5 протективных) после введения поправки Бонферрони на множественность сравнений (табл. 4). В составе выявленных сочетаний, ассоциированных с ЭГ в общей группе, наиболее широко были представлены аллельные варианты полиморфного локуса *CMA1* rs1800875 (6 комбинаций) и инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ACE* (5 комбинаций); аллели и генотипы полиморфных локусов *AGTR1* rs5186 и *AGT* rs4762 встречались в составе 2 сочетаний каждый, а гетерозиготный генотип полиморфного варианта *REN* rs2368564 входил в состав единственного паттерна, ассоциированного с повышенным риском ЭГ. Наибольший риск заболевания был отмечен у носителей сочетания генотипа *REN* rs2368564*T/C и аллеля *CMA1* rs1800875*C (OR = 2,37, P_{Bonf} = 0,045) (рис.). Как и в группе татар, в общей выборке аллель с инсерцией Alu-повтора в гене *ACE*, а также аллели *AGTR1* rs5186*A и *CMA1* rs1800875*T входили в состав только протективных в отношении ЭГ сочетаний (табл. 4).

Обсуждение

Согласно данным анализа ассоциаций, в этнических группах русских и татар с ЭГ были связаны полиморфные варианты генов *REN*, *AGT*, *CMA1* и *ACE*. После введения поправки на множественность значимые ассоциации с ЭГ сохранялись только для Alu-повтора

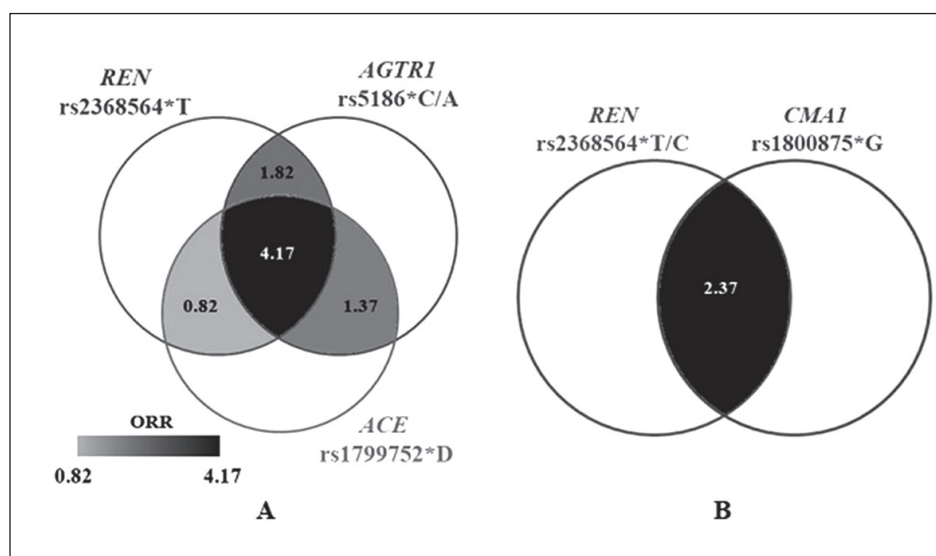
Таблица 4

**СОЧЕТАНИЯ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ, АССОЦИИРОВАННЫЕ
С РИСКОМ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ТАТАР И В ОБЩЕЙ ГРУППЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

<i>REN</i> rs2368564	<i>AGT</i> rs4762	<i>AGTR1</i> rs5186	<i>CMA1</i> rs1800875	<i>ACE</i> rs1799752	Контроль, %*	Больные, %*	OR	95 % CI _{OR}	P	P _{Bonf}
Татары										
T		C/A		D	1,44	19,54	16,64	3,74–74,05	2,49 x 10 ⁻⁶	0,001
T		C/A	C		1,44	16,09	13,14	2,91–59,38	4,33 x 10 ⁻⁵	0,010
T	G	C		D	3,60	19,77	6,60	2,34–18,65	1,08 x 10 ⁻⁴	0,025
T		C		D	3,60	19,54	6,51	2,30–18,38	1,21 x 10 ⁻⁴	0,028
T	G	C/A			5,84	22,47	4,67	2,02–10,79	1,72 x 10 ⁻⁴	0,039
T		C/A			5,84	22,22	4,60	1,99–10,63	1,96 x 10 ⁻⁴	0,045
C		C/A		D	10,07	29,89	3,81	1,86–7,80	1,75 x 10 ⁻⁴	0,040
		A/A	T	I	50,00	21,84	0,28	0,16–0,50	4,85 x 10 ⁻⁶	0,001
		A	T	I	65,50	39,08	0,34	0,20–0,57	2,86 x 10 ⁻⁵	0,007
	G/G		T	I	56,57	30,23	0,33	0,19–0,57	3,32 x 10 ⁻⁵	0,008
			T	I	68,00	42,53	0,35	0,21–0,58	4,79 x 10 ⁻⁵	0,011
		A		I/I	26,50	6,90	0,21	0,08–0,50	5,45 x 10 ⁻⁵	0,012
Общая группа										
T/C			C		16,52	31,93	2,37	1,47–3,83	2,95 x 10 ⁻⁴	0,045
		A/A	T	I	48,07	21,84	0,30	0,17–0,53	7,45 x 10 ⁻⁶	0,001
		A	T	I	66,32	39,08	0,33	0,20–0,53	5,93 x 10 ⁻⁶	8,96 x 10 ⁻⁴
	G/G		T	I	55,83	30,23	0,34	0,20–0,57	2,31 x 10 ⁻⁵	0,003
	G		T	I	67,84	43,02	0,36	0,22–0,59	3,40 x 10 ⁻⁵	0,005
			T	I	68,42	51,20	0,48	0,33–0,72	2,15 x 10 ⁻⁴	0,033

Примечание: * — представлены доли носителей соответствующего сочетания аллелей/генотипов по отношению к численности группы; OR (odds ratio) — отношение шансов; 95% CI_{OR} — доверительный интервал отношения шансов; P — уровень значимости; P_{Bonf} — уровень значимости с поправкой Бонферрони на множественность сравнений.

Рисунок. Диаграммы Эйлера–Венна, иллюстрирующие характер взаимодействий составных элементов сочетаний, ассоциированных с эссенциальной гипертензией в группе мужчин-татар (А) и в группе русских мужчин (В)



Примечание: каждый из кругов символизирует один из компонентов сочетания, а области их пересечения соответствуют их комбинации; различия цветов областей пересечения лежат в пределах градиентной шкалы, показанной на рисунке, и коррелируют со значениями ORR (отношения шансов, которое определяют путем деления OR, полученного для сочетания двух элементов, на произведение OR, вычисленных для них обоих при раздельном анализе) [6].

в гене *ACE* в группе татар и в общей группе исследования. Полигенный анализ позволил выявить 12 сочетаний исследуемых локусов, значимо ассоциированных с ЭГ в группе татар, и 6 комбинаций, связанных с риском развития заболевания в общей выборке.

Таким образом, в результате проведенного исследования было обнаружено, что полиморфный вариант *ACE* rs1799752 значимо ассоциирован с ЭГ у мужчин. Данный полиморфизм связан с наличием (инсерция) или отсутствием (делеция) Alu-повтора длиной 287 пар нуклеотидов в интроне 16 гена ангиотензинпревращающего фермента. Ранее было продемонстрировано, что у гомозигот по аллелю с делецией (D/D) повышено содержание в сыворотке ангиотензинпревращающего фермента и снижен уровень химазы по сравнению с гетерозиготами и носителями генотипа *ACE* rs1799752*I/I [8]. Показано также, что аллель *ACE* rs1799752*I связан с повышением транскрипционной активности гена на 70 % по сравнению с аллелем D [10]. Выявлена ассоциация аллеля *ACE* rs1799752*D с эндотелиальной дисфункцией и повышенной жесткостью артериальной стенки у здоровых людей, а также подавлением нефропротективного эффекта блокады РААС у пациентов с IgA-нефропатией [15, 16].

Согласно данным настоящего исследования, аллельный вариант, связанный с делецией Alu-повтора в гене *ACE*, встречался исключительно в составе комбинаций, ассоциированных с повышенным ри-

ском ЭГ, а аллель с инсерцией — в составе протективных сочетаний (табл. 4). Только в составе predisposing к заболеванию паттернов также были представлены аллели *AGTR1* rs5186*C и *CMA1* rs1800875*G, а в составе протективных — аллели *AGTR1* rs5186*A и *CMA1* rs1800875*A. При проведении метаанализа 56 исследований с участием 28952 субъектов была обнаружена ассоциация аллельного варианта *AGTR1* rs5186*C (1166C) с повышенным риском гипертензии в европейских и азиатских популяциях, но не у африканцев (в метаанализ вошли два исследования, проведенных с участием африканских популяций из Туниса и Ливана) [17–19]. Тем не менее результаты проведенного в дальнейшем метаанализа исследований, выполненных в популяциях Ганы, Египта, Камеруна, Туниса, ЮАР, Буркина-Фасо и Нигерии, подтвердили ассоциацию полиморфного варианта *AGTR1* rs5186 с артериальной гипертензией [20]. Полиморфизм rs5186 представляет собой замену аденина на цитозин в 1166-й позиции нуклеотидной последовательности в 3'-нетранслируемой области гена *AGTR1*. Результаты функциональных исследований продемонстрировали, что замена 1166A > C возникает в цис-регуляторном элементе в сайте распознавания микроРНК miR-155, выполняющей функцию сайленсинга экспрессии генов [21]. Показано, что в присутствии аллеля С нарушается связывание miR-155, в результате чего нарушается подавление трансляции гена *AT1R* [11]. Этот механизм может объяснить наблюдаемые ас-

социации полиморфизма A1166C гена *AT1R* с развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

Полиморфный вариант rs1800875 расположен в промоторе гена *CMA1*, кодирующего фермент химазу тучных клеток, катализирующий образование ангиотензина II из ангиотензина I в сердце и кровеносных сосудах, дублируя тем самым функцию ангиотензинпревращающего фермента. В эксперименте на мышах было продемонстрировано, что именно химаза является фактором, ограничивающим эффективность терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [22]. Учитывая роль химазы в выработке ангиотензина II, а также участие в превращении большого эндотелина в эндотелин-1, было высказано предположение о потенциальной эффективности ингибиторов химазы в качестве антигипертензивной терапии, пока не подтвердившееся при проведении клинических исследований [23, 24]. Полиморфизм rs1800875 ассоциирован с систолической дисфункцией у пациентов с сердечной недостаточностью [25] и индексом массы миокарда левого желудочка у пациентов со стенозом аорты [26]. В популяциях китайцев и японцев не выявлено ассоциации полиморфного локуса rs1800875 с ЭГ, но получены данные о том, что данный полиморфизм может влиять на развитие сердечно-сосудистых осложнений, изменяя метаболизм липидов [9, 27].

Проведение мультилокусного анализа продемонстрировало, что эффект полиморфных вариантов *REN* rs2368564 и *AGT* rs4762 способен изменяться в зависимости от присутствия других аллельных вариантов генов РААС. В частности, в составе predisposing к развитию заболевания паттернов были представлены оба аллеля полиморфизма *REN* rs2368564, а аллель *AGT* rs4762*G входил в состав как predisposing к ЭГ, так и протективных комбинаций. Полиморфный вариант rs2368564 расположен в интроне 9 гена ренина *REN*. Была выявлена ассоциация данного полиморфизма с развитием ЭГ в группах европейцев, арабов, китайцев и жителей Западной Индии [28–30]. В то же время другими авторами не обнаружено ассоциаций данных полиморфных маркеров с ЭГ в популяциях мексиканцев, немцев [31], японцев [32], жителей юга Индии [33] и Бангладеш [34], что может указывать на этноспецифичность существующих ассоциаций полиморфизма гена ренина с ЭГ. По данным проведенного ранее исследования, сочетание аллеля rs699*Т гена *AGT* с аллелем rs1799998*Т гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* было ассоциировано с повышенным риском развития артериальной гипертензии у женщин в возрасте до 45 лет в белорусской популяции [35]. Продemonстрировано также сочетанное влияние генов *AGT* и *ACE* на развитие гипертрофии

левого желудочка, обусловленное эпистатическим взаимодействием между локусами: у носителей комбинации генотипов *ACE* rs1799752*D/D + *AGT* rs5050*T/T наблюдалось значимое повышение массы миокарда левого желудочка по сравнению с носителями генотипа *ACE* rs1799752*D/D в сочетании с генотипами *AGT* rs5050*G/T или *AGT* rs5050*G/G [36]. Полиморфный вариант rs5050, локализованный в промоторе, находится в состоянии неравновесного сцепления с rs4762 ($r^2 = 0,69$) и rs699 ($r^2 = 0,31$) в экзоне 2 гена *AGT*. Сообщалось о том, что rs5050 расположен в сайте связывания факторов транскрипции USF1 и USF2, участвующих в регуляции экспрессии *AGT*, а также генов *FAS* и *PPARG*, продукты которых вовлечены в контроль метаболизма глюкозы и липидов [37]. Таким образом, возможно, что наблюдаемые эффекты полиморфных вариантов rs4762 (T174M) и rs699 (M235T) в отношении риска ЭГ обусловлены сцеплением с функциональным вариантом rs5050 в гене ангиотензиногена.

Выводы

В результате проведенного анализа ассоциаций с ЭГ полиморфизма генов РААС среди мужчин русской и татарской этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан, нами было обнаружено, что полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента *ACE* rs1799752 значимо ассоциирован с риском заболевания в группе татар ($P_{\text{Bonf}} = 0,003$) и в общей выборке без деления на этнические группы ($P_{\text{Bonf}} = 4,09 \times 10^{-5}$).

Идентифицировано 12 сочетаний генотипов и/или аллелей полиморфных вариантов генов РААС, значимо ассоциированных с ЭГ в этнической группе татар. Наиболее высокий риск заболевания у мужчин-татар ассоциирован с сочетанием *REN* rs2368564*T + *AGTR1* rs5186*C/A + *ACE* rs1799752*D ($OR = 16,64$, $P_{\text{Bonf}} = 0,001$).

При проведении полигенного анализа без учета этнической принадлежности было выявлено 6 паттернов, ассоциированных с ЭГ. Наибольший риск заболевания среди мужчин, татар и русских, был отмечен у носителей сочетания генотипа *REN* rs2368564*T/C и аллеля *CMA1* rs1800875*C ($OR = 2,37$, $P_{\text{Bonf}} = 0,045$).

Необходимы дальнейшие исследования с использованием независимых выборок, чтобы проверить полученные нами данные о вкладе вариантов генов РААС в развитие ЭГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Touyz RM, Feldman RD, Harrison DG, Schiffrin EL. A new look at the mosaic theory of hypertension. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):591–592. doi:10.1016/j.cjca.2020.03.025
2. Abdel Ghafar MT. An overview of the classical and tissue-derived renin-angiotensin-aldosterone system and its genetic polymorphisms in essential hypertension. *Steroids.* 2020;163:108701. doi:10.1016/j.steroids.2020.108701
3. Rossi GP, Ceolotto G, Caroccia B, Lenzini L. Genetic screening in arterial hypertension. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(5):289–298. doi:10.1038/nrendo.2016.196
4. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, Mifsud B, Pazoki R, Gao H et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet.* 2018;50(10):1412–1425. doi:10.1038/s41588-018-0205-x
5. Lip S, Padmanabhan S. Genomics of blood pressure and hypertension: extending the mosaic theory toward stratification. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):694–705. doi:10.1016/j.cjca.2020.03.001
6. Lvovs D, Favorova OO, Favorov AV. A polygenic approach to the study of polygenic diseases. *Acta Naturae.* 2012;4(3):59–71.
7. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестник. 2015(1):3–30. [Chazova IE, Oshepkova EV, Zhernakova YuV. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskyy Vestnik.* 2015(1):3–30. In Russian].
8. Hristova M, Stanilova S, Miteva L. Serum concentration of renin-angiotensin system components in association with ACE I/D polymorphism among hypertensive subjects in response to ACE inhibitor therapy. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(7):662–669. doi:10.1080/10641963.2018.1529782
9. Wu Y, Yang H, Yang B, Yang K, Xiao C. Association of polymorphisms in prolylcarboxypeptidase and chymase genes with essential hypertension in the Chinese Han population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012;14(3):263–270. doi:10.1177/1470320312448949
10. Wu SJ, Hsieh TJ, Kuo MC, Tsai ML, Tsai KL, Chen CH et al. Functional regulation of Alu element of human angiotensin-converting enzyme gene in neuron cells. *Neurobiol Aging.* 2013;34(7):1921.e1–7. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.003
11. Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, Grant GR, Deutsch S, Elton TS et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2007;81(2):405–413. doi:10.1086/519979
12. Excoffier L, Lischer HE. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol Ecol Resour.* 2010;10(3):564–567. doi:10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x
13. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991. 271 p. [Zhivotovskiy LA. Populyatsionnaya biometriya (Population Biometry), Moscow: Nauka, 1991. P. 271. In Russian].
14. Favorov AV, Andreewski TV, Sudomoina MA, Favorova OO, Parmigiani G, Ochs MF. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics.* 2005;171(4):2113–2121. doi:10.1534/genetics.105.048090
15. Акопян А.А., Кириллова К.И., Стражеско И.Д., Самоходская Л.М., Орлова Я.А. Связь полиморфизма генов AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA с субклиническими изменениями артериальной стенки. Кардиология. 2021;61(3):57–65. doi:10.18087/cardio.2021.3.n1212 [Akopyan AA, Kirillova KI, Strazhesko ID, Samokhodskaya LM, Orlova Ya A. Association of AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA polymorphism with subclinical arterial wall changes. *Kardiologiya = Cardiology.* 2021;61(3):57–65. doi:10.18087/cardio.2021.3.n1212. In Russian].
16. Teranishi J, Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Okada N et al. ACE insertion/deletion polymorphism (rs1799752) modifies the renoprotective effect of renin-angiotensin system blockade in patients with IgA nephropathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(3):633–641. doi:10.1177/1470320313515036
17. Liu D-X, Zhang Y-Q, Hu B, Zhang J, Zhao Q. Association of AT1R polymorphism with hypertension risk: an update meta-analysis based on 28,952 subjects. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(4):898–909. doi:10.1177/1470320315584096
18. Saab YB, Gard PR, Overall ADJ. The association of hypertension with renin-angiotensin system gene polymorphisms in the Lebanese population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(4):588–594. doi:10.1177/1470320311408465
19. Mehri S, Mahjoub S, Hammami S, Zaroui A, Frih A, Betbout F et al. Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population. *Mol Biol Rep.* 2012;39(4):4059–4065. doi:10.1007/s11033-011-1187-2
20. Yako YY, Balti EV, Matsha TE, Dzudie A, Kruger D, Sobngwi E et al. Genetic factors contributing to hypertension in African-based populations: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(3):485–495. doi:10.1111/jch.13225
21. Haas U, Sczakiel G, Laufer S. MicroRNA-mediated regulation of gene expression is affected by disease-associated SNPs within the 3'-UTR via altered RNA structure. *RNA Biology.* 2012;9(6):924–937. doi:10.4161/rna.20497
22. Wei CC, Hase N, Inoue Y, Bradley EW, Yahiro E, Li M et al. Mast cell chymase limits the cardiac efficacy of Ang I-converting enzyme inhibitor therapy in rodents. *J Clin Invest.* 2010;120(4):1229–1239. doi:10.1172/jci39345
23. Dungen HD, Kober L, Nodari S, Schou M, Otto C, Becka M et al. Safety and tolerability of the chymase inhibitor fulacimstat in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction-results of the CHIARA MIA 1 trial. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(7):942–951. doi:10.1002/cpdd.633
24. Kanefendt F, Thuß U, Becka M, Boxnick S, Berse M, Schultz A et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the novel chymase inhibitor BAY 1142524 in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(4):467–479. doi:10.1002/cpdd.579
25. Amir RE, Amir O, Paz H, Sagiv M, Mor R, Sagiv M et al. Genotype-phenotype associations between chymase and angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in chronic systolic heart failure patients. *Genet Med.* 2008;10(8):593–598. doi:10.1097/GIM.0b013e3181804b9c
26. Orłowska-Baranowska E, Gora J, Baranowski R, Stoklosa P, Gadomska L, Pedzich-Placha E et al. Common genetic polymorphisms and haplotypes of chymase gene affect left ventricular hypertrophy in male patients with symptomatic aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2013;34(suppl.1). doi:10.1093/eurheartj/ehf309.2604
27. Fukuda M, Ohkubo T, Katsuya T, Hozawa A, Asai T, Matsubara M et al. Association of a mast cell chymase gene variant with HDL cholesterol, but not with blood pressure in the Ohasama study. *Hypertens Res.* 2002;25(2):179–184. doi:10.1291/hypres.25.179
28. Frossard PM, Malloy MJ, Lestringant GG, Kane JP. Haplotypes of the human renin gene associated with essential hypertension and stroke. *J Hum Hypertens.* 2001;15(1):49–55. doi:10.1038/sj.jhh.1001107
29. Ahmad U, Saleheen D, Bokhari A, Frossard PM. Strong association of a renin intronic dimorphism with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2005;28(4):339–344. doi:10.1291/hypres.28.339

30. Parchwani DN, Patel DD, Rawtani J, Dikshit N. Association of Mbo I-RFLP at the renin locus (rs2368564) with essential hypertension. *Indian J Clin Biochem.* 2016;31(4):431–438. doi:10.1007/s12291-015-0546-5

31. Valdez-Velazquez LL, Mendoza-Carrera F, Perez-Parra SA, Rodarte-Hurtado K, Sandoval-Ramirez L, Montoya-Fuentes H et al. Renin gene haplotype diversity and linkage disequilibrium in two Mexican and one German population samples. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(3):231–237. doi:10.1177/1470320310388440

32. Fu Y, Katsuya T, Asai T, Fukuda M, Inamoto N, Iwashima Y et al. Lack of correlation between Mbo I restriction fragment length polymorphism of renin gene and essential hypertension in Japanese. *Hypertens Res.* 2001;24(3):295–298. doi:10.1291/hypres.24.295

33. Mohana Vamsi U, Swapna N, Usha G, Vishnupriya S, Padma T. Contribution of REN gene MBbo I polymorphism in conferring risk for essential hypertension: a case control study from South India. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2013;14(3):242–247. doi:10.1177/1470320312459981

34. Afruza R, Islam LN, Banerjee S, Hassan MM, Suzuki F, Nabi AN. Renin gene polymorphisms in Bangladeshi hypertensive population. *J Genomics.* 2014;2:45–53. doi:10.7150/jgen.5193

35. Павлова О. С., Огурцова С. Э., Горбат Т. В., Ливенцева М. М., Афонин В. Ю., Малюгин В. И. и др. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия.* 2016;22(3):253–262. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-253-262 [Pavlova OS, Ogurtsova SE, Gorbat TV, Liventseva MM, Afonin VYu, Malugin VI et al. Polygenic association of the renin-angiotensinaldosterone system polymorphisms in essential arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2016;22(3):253–262. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-253-262. In Russian].

36. Lynch AI, Tang W, Shi G, Devereux RB, Eckfeldt JH, Arnett DK. Epistatic effects of ACE I/D and AGT gene variants on left ventricular mass in hypertensive patients: the HyperGEN study. *J Hum Hypertens.* 2012;26(2):133–140. doi:10.1038/jhh.2010.131

37. Park S, Lu KT, Liu X, Chatterjee TK, Rudich SM, Weintraub NL et al. Allele-specific expression of angiotensinogen in human subcutaneous adipose tissue. *Hypertension.* 2013;62(1):41–47. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01330

Информация об авторах

Тимашева Янина Римовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики, обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН; доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-9918-6962;

Герасимова Кристина Александровна — магистр ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»; ORCID: 0000-0002-4962-7344;

Туктарова Илсияр Авхатовна — старший научный сотрудник Лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики, обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН; ORCID: 0000-0001-6928-648X;

Эрдман Вера Викторовна — старший научный сотрудник Лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики, обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН; ORCID: 0000-0002-1219-3458;

Насибуллин Тимур Русланович — старший научный сотрудник Лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики, обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН; ORCID: 0000-0001-8823-8678.

Author information

Yanina R. Timasheva, MD, PhD, Senior Scientist, Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University; ORCID: 0000-0002-9918-6962;

Kristina A. Gerasimova, Master's Student, Bashkir State University; ORCID: 0000-0002-4962-7344;

Ilsiyar A. Tuktarova, MD, PhD, Senior Scientist, Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0001-6928-648X;

Vera V. Erdman, MD, PhD, Senior Scientist, Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0002-1219-3458;

Timur R. Nasibullin, MD, PhD, Senior Scientist, Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0001-8823-8678.